

W. Krög

Frankfurt 1978

Aus dem Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

(geschf. Dir.: Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen)

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie

(Leiter: Prof. Dr. H.-D. Taubert)

Die durch verschiedene Typen hormonaler Kontra-
zeptiva dosisabhängig veränderte Reaktion des
Hypophysenvorderlappens LH und FSH auf Stimulation
mit LH-RH freizusetzen



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin des

Fachbereiches Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

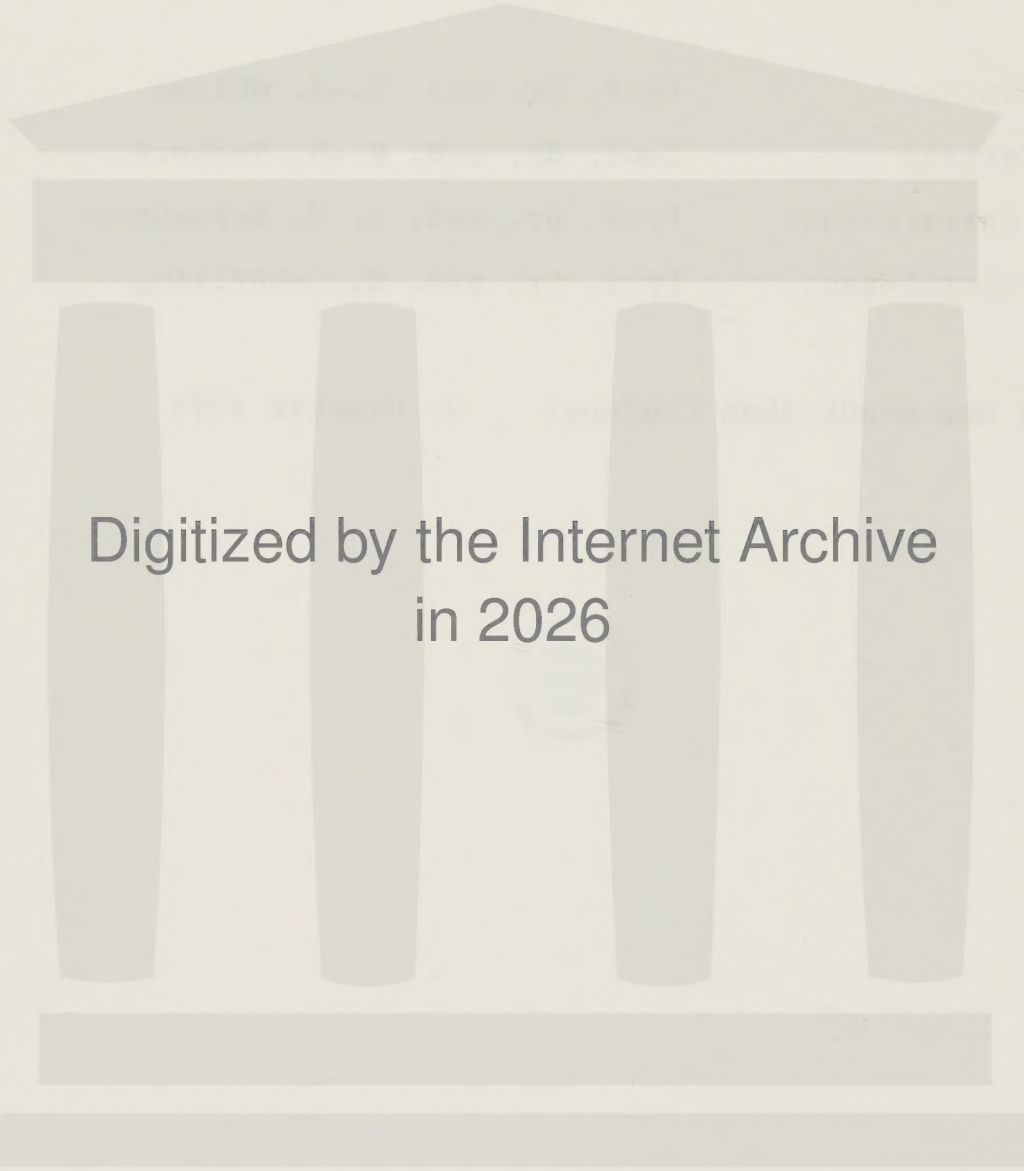
Werner Krög aus Bad Kreuznach

Frankfurt am Main 1978



Dekan: Prof. Dr. med. H.-J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. H.-D. Taubert
1. Korreferent: Prof. Dr. med. A. W. Schwenzer
2. Korreferent: Prof. Dr. med. K. Schöffling

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Oktober 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0038

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Präparate
3. Probandinnen
4. Material und Methoden
 - 4.1. Gewinnung des Blutserums
 - 4.2. Zeitpunkt der Testausführung
 - 4.3. Hormonbestimmungen
 - 4.3.1. LH- und FSH-Bestimmungen
 - 4.3.1.1. Prinzip der Gonadotropin-Bestimmung
 - 4.3.1.2. Reagentien
 - 4.3.1.3. Arbeitsweise
 - 4.3.1.4. Aufstellung der Eichkurve und Berechnung der Proben
 - 4.3.2. Östradiol-17 β -Bestimmung
 - 4.3.2.1. Prinzip der Sexualhormon-Bestimmung
 - 4.3.2.2. Reagentien
 - 4.3.2.3. Arbeitsweise
 - 4.4. Statistische Methoden
5. Ergebnisse
 - 5.1. Vorbemerkung
 - 5.2. Die einzelnen Typen hormonaler Kontrazeptiva und ihre Unterdrückung der durch LH-RH stimulierten Gonadotropinfreisetzung in verschiedenen Zyklusabschnitten
 - 5.2.1. Wirkung der Östrogenkomponente der Sequentialpräparate im Vergleich zur Kontrollgruppe
 - 5.2.2. Die Wirkung verschiedener Typen hormonaler Kontrazeptiva im direkten Vergleich und im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Lutealphase

- 5.3. Die Dauer der Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva
- 5.4. Die Wirkung von höheren Dosen LH-RH
- 5.5. Östradiol-17 β -Bestimmungen im Normalzyklus und unter Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva der Gruppen I - IV
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Seit der Entwicklung der ersten hormonalen Kontrazeptiva durch Pincus u. Mit. (1958) wurde die Dosis der darin enthaltenen Östrogene und Gestagene immer mehr reduziert. Ziel war eine bei gleicher Wirksamkeit verbesserte Verträglichkeit zu erreichen.

Der Ausgangspunkt war die Anwendung von Östrogenen und Gestagenen in Kombinationspräparaten, deren Dosierung nach unserer heutigen Erkenntnis als zu hoch bezeichnet werden muß. Es folgte die Entwicklung der Sequentialpräparate, die Verminderung des Gestagen- und Östrogenanteils von Kombinationspräparaten auf Werte, die wohl kaum noch unterschritten werden können, und schließlich die Einführung variabler Dosierungen in sogenannten "Zweistufenpräparaten" und von niedrig dosierten reinen Gestagenpräparaten die kollektiv als "Minipille" bezeichnet werden.

Die Beeinflussung des Ovarialzyklus durch die in oralen Kontrazeptiva enthaltenen synthetischen Gestagene und Östrogene ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, von denen sich die älteren meist auf kolorimetrische und biologische Ermittlung von Hormonkonzentration im Harn beschränkten.

Eine wesentliche Zunahme der Kenntnisse wurde in den letzten Jahren durch die Anwendung neuer Methoden in der Hormonanalyse und neuer Möglichkeiten in der Peptidhormonsynthese möglich.

Von besonderem Interesse war die Untersuchung, welchen Effekt hormonale Kontrazeptiva auf die Fähigkeit des Hypophysenvorderlappens zur Freisetzung von Luteinisierungshormon (LH) und Follikelstimulierungshormon (FSH) auf Stimulierung mit Luteinisierungshormon - Freisetzungshormon (LH-RH) ausüben würden.

Frühere Untersuchungen erbrachten widersprüchliche Resultate. Während Kastin u. Mit. (1, 2) und Thomas u. Mit. (3) keine verminderte Reaktionsfähigkeit der gonadotropinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) bei Anwendung von Ovulationshemmern nachweisen konnten, berichteten Becker u. Mit. (4) sowie Robyn u. Mit. (5) über anderslautende Ergebnisse.

Da die Frage noch nicht ausreichend beantwortet schien, ob die durch LH-RH stimulierte Freisetzung von LH und FSH durch alle Typen hormonaler Kontrazeptiva gehemmt wird, untersuchten wir, ob sich der Hemmeffekt von Kombinationspräparaten, Sequentialpräparaten und Minipillen auf die Reaktion des Hypophysenvorderlappens im LH-RH Stimulationstest unterscheidet.

Daraus ergab sich die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer, Dosierung und Zusammensetzung der verschiedenen Präparate auf der einen und dem Ausmaß der Hemmung auf der anderen Seite herstellen läßt. Schließlich gingen wir der Frage nach, wie lange dieser Zustand mangelnder Reaktionsfähigkeit des Hypophysenvorderlappens auch nach Absetzen eines Ovulationshemmers anhält, und in welchem Maße sich dieser Block durch Anwendung höherer Dosen LH-RH durchbrechen läßt.

2. Präparate

Die Präparate, während deren Einnahme die Untersuchungen stattfanden, wurden nach Steroidgehalt geordnet und in entsprechende Gruppen zusammengefaßt.

Tabelle I: Angewendete Präparate

Gruppe	Handelsname	Gestagen- bzw. Progestagenanteil in milligramm (mg)	Östrogenanteil in mikrogramm (ug)	No.
I.	<u>Minipillen</u>			
	Exlutona	0,5 Lynöstrenol	--	9
	Microlut	0,03 D-Norgestrel	--	2
	Micronovum	0,35 Norethisteron	--	2
II.	<u>Niedrigdosierte Kombinationspräparate</u>			
	Microgynon	0,15 D-Norgestrel	30 EE ₂	5
	SHB 261 AB ⁺	0,125 D-Norgestrel	40 EE ₂	2
	SHB 264 AB ⁺	0,125 D-Norgestrel	30 EE ₂	2
	Ovysmen 1/35	1,0 Norethisteron	35 EE ₂	4
III.	<u>Kombinationspräparate</u>			
	Anacyclin	1,0 Äthinylöstrenol	100 MEE ₂	1
	Eugynon	0,5 D,L-Norgestrel	50 EE ₂	3
	Lyndiol	2,5 Äthinylöstrenol	75 MEE ₂	4
	Neogynon	0,25 D-Norgestrel	50 EE ₂	4
	Ortho Novum	1,0 Norethisteron	80 MEE ₂	1
	(1/80)			
	SH 8.1041	50 Cyproteronacetat	50 EE ₂	1

IV. Sequentialpräparate

Kombiquens	1,0	Megestrolacetat 100 EE ₂	5
Ovanon	2,5	Äthinylostrenol 80 MEE ₂	11

Erläuterungen:

EE₂ : Äthinylostradiol

MEE₂ : Mestranol

No. : Anzahl der Probandinnen

+ : Dreiphasenpräparate; die Untersuchungen wurden am
Ende der letzten Phase durchgeführt:

	Tage	ug EE ₂	ug D-Norgestrel
SHB 261 AB	6	30	50
	5	50	50
	10	40	125
SHB 264 AB	6	30	50
	5	40	75
	10	30	125

Die Kombinationspräparate wurden in zwei Gruppen geteilt. Präparate, die weniger als 50 ug Äthinylostradiol in Kombination mit niedrigen Gestagendosen enthielten, wurden als Gruppe der niedrigdosierten Kombinationspräparate zusammengefaßt (Gruppe II).

Kombinationspräparate mit höheren Steroiddosen enthält die Gruppe III.

Die Gruppe der Sequentialpräparate (Gruppe IV) wurde zusammengefaßt, da hinsichtlich ihrer unterdrückenden Wirkung sowohl während der ersten als auch der zweiten Phase keine Unter-

schiede zu verzeichnen waren.

Die Gruppe der Minipillen weist sowohl hinsichtlich ihres Steroidgehaltes als auch hinsichtlich ihrer suppressiven Wirkung Gemeinsamkeiten auf, weshalb hier die Gruppenbetrachtung gerechtfertigt schien (Gruppe I).

3. Probandinnen

Es nahmen 68 Probandinnen im Alter von 17 bis 43 Jahren an den Untersuchungen teil. Ihre Menarche trat zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr auf. Die Zyklusdauer war regelmäßig und variierte zwischen 28 und 35 Tagen. Die Einnahmedauer der verschiedenen Präparate variierte zwischen einem und zweiundsiebzig Monaten.

Von den insgesamt 68 Probandinnen nahmen 27 Kombinationspräparate, 16 Sequentialpräparate und 13 Minipillen ein. Zwölf Frauen mit normalen Zyklen dienten als Kontrollen.

4. Material und Methoden:

4.1. Gewinnung des Blutserums

20 Minuten und unmittelbar vor, sowie 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Gabe von 100 µg LH-RH als Testsubstanz, wurden jeweils 20 ml venöses Blut aus den Unterarm- bzw. Cubitalvenen der Probandinnen entnommen und nach der Gerinnung 5 Minuten lang bei 2000 g zentrifugiert. Danach wurde das Blutserum in ein Polyvinylfläschchen pipettiert und nach Zusatz von einem Tropfen 0,01 %iger Thiomersallösung bei -20°C eingefroren und gelagert.

In einem Teil der Fälle erfolgte die Blutentnahme 20 Minuten und unmittelbar vor, sowie 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180 und 210 Minuten nach Beginn einer 3-stündigen Infusion der Testsubstanz mit Ringerlösung als Träger.

In anderen Untersuchungen wurde eine höhere Dosis der Testsubstanz zwei Stunden nach der ersten Dosis injiziert und erneut Blutentnahmen vorgenommen.

4.2. Zeitpunkt der Testausführung

Die Untersuchungen wurden bei sämtlichen Präparategruppen sowohl in der ersten als auch der zweiten Zyklushälfte an bestimmten Zyklustagen vorgenommen.

Unter der Einnahme von Sequentialpräparaten und Minipillen wurden am 7., sowie zwischen dem 21. und 23. Zyklustag Stimulationsteste durchgeführt.

Bei den Kombinationspräparaten erfolgte die Testdurchführung zwischen dem 21. und 23. Zyklustag.

4.3. Hormonbestimmungen

4.3.1. LH- und FSH-Bestimmungen

Die quantitative LH- und FSH-Analyse wurde nach der radioimmunologischen Methode (RIA) mit den Kits der CEA-IRE-SORIN (IDW, Dreieich) durchgeführt.

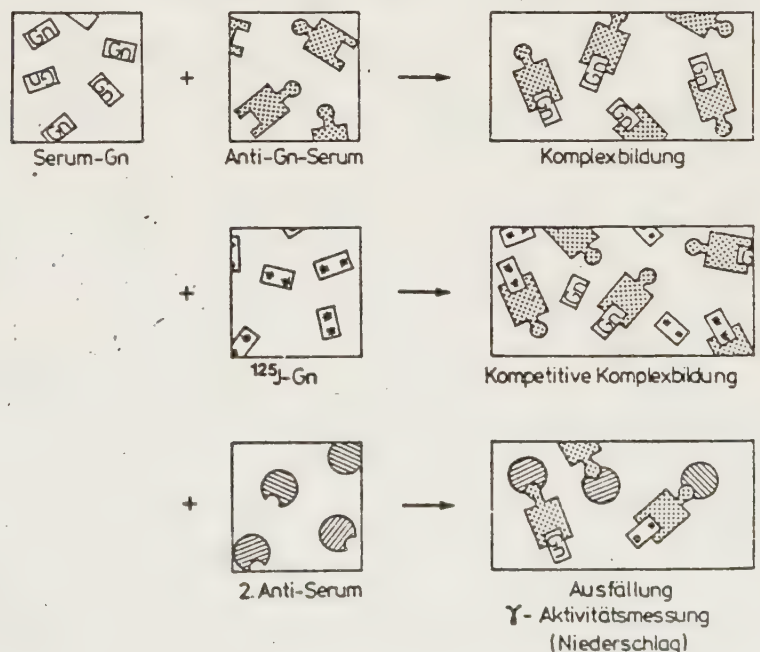
4.3.1.1. Prinzip der Gonadotropin-Bestimmung (Abbildung 1)

Das gonadotrope Hormon (Gn) der Probenlösung und das markierte Hormon ($^{125}\text{J-Gn}$) des Reagenzsatzes bilden mit dem Anti-Gn-Serum einen Hormon-Antiserum Komplex. Die Radioaktivität des Komplexes ist abhängig von der Konkurrenz zwischen dem markierten Hormon bekannter Konzentration und dem Probenhormon unbekannter Konzentration um die Bindungsstellen des Antiserums. Je mehr Hormon die Probenlösung enthält, desto stärker wird das markierte Hormon von den Bindungsstellen des Antiserums

Gonadotropin - Radioimmuno-Nachweis

Abbildung 1:

Schematische Darstellung der quantitativen Bestimmung von Gonadotropinen



verdrängt, umso geringer wird die Radioaktivität des Komplexes sein (sog. kompetitiver Hormon-Antiserum Komplex).

Mit Antigammaglobulin (in der Abbildung = 2. Anti-Serum), das an aktivierte Zellulose gebunden ist, fällt man den Hormon-Antiserum Komplex aus und hat dadurch die Möglichkeit das überschüssige markierte Hormon durch Zentrifugieren und Absaugen zu entfernen.

4.3.1.2. Reagentien:

1. Markiertes Hormon als Lyophilisat mit der spezifischen Aktivität von 200 uCi/ng und der Verwendung von Jod-125 als Tracer.
2. Lyophilisiertes hypophysäres Standard-Hormon,
3. Lyophilisiertes Antiserum, das von Kaninchen gewonnen wird..
4. Immunsorbent = lyophilisierte Esel-Anti-Kaninchen Gammaglobulin Antikörper, die chemisch an aktivierte Zellulose gebunden sind.
5. Phosphat-Puffer, 0,5 M, mit PH 7,5 als Trockenmischung,
6. Tween 20-Lösung.

4.3.1.3. Arbeitsweise:

Vor Gebrauch werden die lyophilisierten Reagentien im Puffer nach der Vorschrift des RIA-Kits gelöst und eine Standardverdünnungsreihe (50 ng GN/ml - 0,5 ng Gn/ml) hergestellt. Anschließend werden 4 Gruppen von Reagenzlösungen hergestellt.

Jede Probe wird dreifach untersucht.

Gruppe 1: Enthält zur Bestimmung der Gesamtaktivität nur markiertes Hormon.

Gruppe 2: Enthält zur Bestimmung der maximalen Bindungskapazität des Antiserums markiertes Hormon und Antiserum.

Gruppe 3: Enthält zur Darstellung der Eichkurve Standard-Hormon verschiedener Konzentration, Antiserum und markiertes Hormon.

Gruppe 4: Enthält zur Bestimmung der Serumproben markiertes Hormon, Antiserum und Blutserum.

Die Lösungen werden mit Biopipetten pipettiert und 20 Stunden inkubiert. Danach setzt man unter Rühren das Immunosorbent zu und läßt die Suspension 5 Stunden im Rotator inkubieren. Anschließend wird mit 2000 g 10 Minuten lang zentrifugiert, der Überstand abgesaugt, und das Sediment mit Pufferlösung gewaschen. Nach wiederholtem Zentrifugieren und Absaugen kann die Radioaktivität des Rückstandes im Gamma-Counter (Packard Tri-carb, Modell 3002) gezählt werden.

4.3.1.4. Aufstellung der Eichkurve und Berechnung der Proben:

Zunächst wird die mittlere Zählrate (mc) der 3 äquivalenten Proben berechnet. Die Teströhrchen der Gruppe 2 zeigen die höchste Zählrate. Ihr mittlerer Wert ($mc_{Gr\ 2}$) wird als Basis für die Berechnung der Standardwerte benutzt und als 100 % bezeichnet.

Die mittleren Zählraten der Standardverdünnungen und Proben werden in Prozent zum Basiswert, d.h. zur durchschnittlichen

Zählrate der Gruppe 2 ausgedrückt:

$$\frac{mc_{Stand.}}{mc_{Gr\ 2}} = \frac{x}{100}$$

Die Darstellung der Eichkurve erfolgt auf halblogarithmischem Papier mit dem Prozentsatz der mittleren Zählraten der Standardverdünnungen auf der Ordinate und den entsprechenden Hormonkonzentrationen auf der Abszisse. Die Konzentrationen der Serumproben können nun anhand der Prozentwerte ihrer mittleren Zählrate an der Eichkurve ermittelt werden.

4.3.2. Östradiol-17 β -Bestimmung:

Die Bestimmung von Östradiol-17 β erfolgt ebenfalls radioimmunologisch unter Verwendung der Analysekits der CEA-IRE-SORIN.

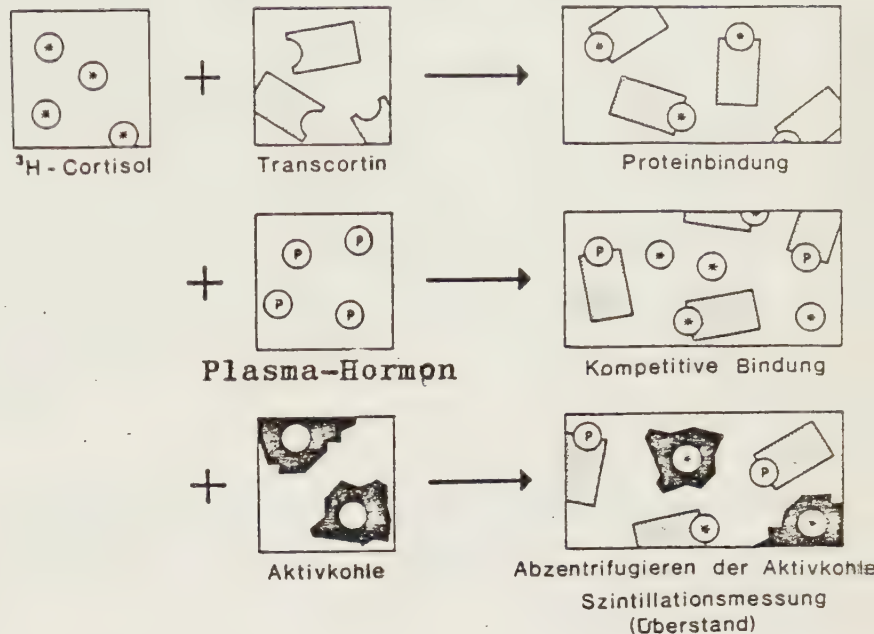
4.3.2.1. Prinzip der Sexualhormon-Bestimmung (Abbildung 2):

Das markierte Hormon und das zu bestimmende Serumhormon werden kompetitiv von dem entsprechenden Antiserum gebunden, kompetitiver Hormon-Antiserum Komplex. Die Beseitigung des überschüssigen markierten Hormons wird durch Adsorption an Dextran beschichtete Aktivkohle erreicht.

Abbildung 2:

Schematische Darstellung der quantitativen Bestimmung der Sexualhormone nach der RIA-Methode
(hier = Cortisol)

Kompetitive Proteinbindungs-Methode



4.3.2.2. Reagentien:

1. Tritium markiertes Hormon,
2. Hormon Standard,
3. Lyophilisiertes Antiserum,
4. mit Dextran beschichtete Aktivkohle und
5. 0,025 M Tris-EDTA-Puffer, PH 7,4, der 0,25 % Lysozyme enthält.

4.3.2.3. Arbeitsweise:

Die Reagentien werden nach Vorschrift gelöst und die Standardverdünnungen hergestellt.

Die Extraktion von Östradiol erfolgt quantitativ mit Äther.

Wie bei der Gonadotropin-Bestimmung werden 4 verschiedene Gruppen von Reagenzlösungen hergestellt. Die Lösungen werden zuerst für 30 Minuten bei 37° C inkubiert, dann 2 Stunden lang bei 2° - 4° C gekühlt. Aktivkohle wird zugesetzt und weitere 10 Minuten im Eisbad inkubiert. Anschließend wird zentrifugiert und 0,5 ml des Überstandes in 10 ml Szintillationslösung gegeben und die Radioaktivität im β -Counter (Packard Tri-carb, Modell 3003) gezählt.

Die Aufstellung der Eichkurve und die Berechnung der Hormonkonzentration erfolgt wie bei der Gonadotropin-Bestimmung beschrieben.

4.4. Statistische Methoden:

Berechnet wurden die arithmetischen Mittel der Hormonkonzentrationen und die Standardabweichungen des jeweils definierten Kollektivs. Die einzelnen Gruppen wurden anhand des t-Test nach Student verglichen, wobei die vorausgesetzte Irrtumswahrscheinlichkeit bei 0,01 lag (Cavalli-Sforza, 1969).

Die Berechnung wurde mit dem Tischcomputer Olivetti programma 101 durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Vorbemerkung

Bei der Kontrollgruppe wurde angenommen, daß ein ovulatorischer Zyklus vorlag, wenn die Basaltemperaturkurve biphasisch verlief und das Plasmaprogesteron (RIA) an fünf oder mehr aufeinander folgenden Tagen entsprechend hohe Werte zeigte.

Die einzelnen Präparate wurden bei der Auswertung typisiert und in Gruppen zusammengefaßt betrachtet (Tabelle I).

Die Reaktion des Hypophysenvorderlappens auf Stimulation mit LH-RH wurde bei der graphischen Darstellung als Faktor aus den maximalen Werten nach Stimulation und den durchschnittlichen Werten der beiden Basalwerte der Zeitpunkte -20 Minuten und 0 Minuten dargestellt.

Die Darbietung der Ergebnisse differiert, im Interesse einer Verdeutlichung der jeweiligen Aussagen und aufgrund variierender Testdurchführungen, da nur so bei der Fülle des gesammelten Materials Übersichtlichkeit und Klarheit zu gewährleisten war.

5.2. Die einzelnen Typen hormonaler Kontrazeptiva und ihre Unterdrückung der durch LH-RH stimulierten Gonadotropinfreisetzung in verschiedenen Zyklusabschnitten

5.2.1. Wirkung der Östrogenkomponente der Sequentialpräparate im Vergleich zur Kontrollgruppe

Um den Grad der Unterdrückung der Gonadotropinfreisetzung während der Östrogenphase der Sequenzpräparate zu studieren, verglichen wir die Werte gegen die der Kontrollgruppe in der mittleren Follikelphase (Tag 7 - 10) nach Applikation von LH-RH.

Tabelle II zeigt die Mittelwerte $\pm$ SD der LH und FSH Konzentrationen der Kontrollgruppe und der Gruppe, die Sequentialpräparate (Kombiquens und Ovanon) einnahmen.

TABELLE II

Gonadotropin-Konzentrationen ($\bar{x} \pm$ SD) nach intravenöser Gabe von 100 ug LH-RH in der mittleren Follikelphase der Kontrollgruppe und in der Östrogenphase der Sequentialpräparate

Min.	LH ng/ml					FSH ng/ml				
	-20	0	+20	+40	+60	-20	0	+20	+40	+60
Kontroll- gruppe n = 9	2.3 ± 1.0	2.3 ± 0.7	8.3 ± 4.8	8.8 ± 4.0	7.6 ± 3.2	2.7 ± 0.8	3.1 ± 1.6	4.0 ± 1.6	4.5 ± 1.6	4.5 ± 1.7
Kombiquens n = 4	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.6	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.7
Ovanon n = 4	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.9 ± 1.3	1.7 ± 1.1	2.0 ± 1.3	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.6

Bei der Kontrollgruppe ist nach Applikation von LH-RH ein sofortiger signifikanter Anstieg sowohl des LH als auch des FSH zu verzeichnen, wobei der Anstieg des FSH geringer als der des LH war.

Die maximale LH-Sekretion erfolgt + 40 Minuten nach der Injektion von LH-RH (8,8 ng/ml LH), wobei die Abweichungen vom

Mittelwert erheblich sind ($SD = \pm 4,0$). Den nach LH-RH Applikation niedrigsten LH-Wert erhielten wir zum Zeitpunkt + 60 Minuten mit $7,6 \pm 3,2$ ng/ml. Dies läßt vermuten, daß sich der LH-Spiegel nach diesem Zeitpunkt wieder den Ausgangswerten nähert.

Die maximale FSH-Sekretion wird mit $4,5 \pm 1,6$ ng/ml ebenfalls nach + 40 Minuten erreicht. Danach (+ 60 Minuten) ist kein weiterer Anstieg oder Abfall des FSH zu verzeichnen ($4,5 \pm 1,7$ ng/ml FSH).

Bei den beiden Gruppen die Kombiquens oder Ovanon erhielten, konnte zu keinem Zeitpunkt nach der Stimulation mit LH-RH ein signifikanter Anstieg der LH- oder FSH-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten nachgewiesen werden.

Im Falle von Kombiquens ist + 60 Minuten nach der Stimulation ein maximaler LH-Wert von $1,3 \pm 0,5$ ng/ml zu verzeichnen. Der entsprechende FSH-Wert liegt bei $0,9 \pm 0,7$ ng/ml. Beide Werte stellen Schwankungen um die Ausgangswerte dar.

Bei Anwendung von Ovanon fand sich + 60 Minuten nach Injektion von LH-RH nur ein Wert von $2,0 \pm 1,3$ ng/ml LH und $0,8 \pm 0,5$ ng/ml FSH. Auch hier schwanken die gemessenen Werte lediglich um die Ausgangswerte vor Stimulation mit LH-RH.

Die Antwort des Hypophysenvorderlappens auf Stimulation mit LH-RH ist demnach sowohl unter Kombiquens als auch Ovanon stark unterdrückt. Beide untersuchten Sequentialpräparate unterscheiden sich hierbei hinsichtlich ihrer unterdrückenden Wirkung nicht.

5.2.2. Die Wirkung verschiedener Typen hormonaler Kontrazeptiva im direkten Vergleich und im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Lutealphase

Die LH-RH-Teste wurden zwischen Tag 21 und 23 des Zyklus an 56 Probandinnen, die insgesamt 15 verschiedene Einzelpräparate einnahmen (Tabelle I), sowie 12 Frauen, die als Kontrollen dienten, durchgeführt.

Die in Tabelle I gemäß ihrem Steroidgehalt zusammengefaßten Präparate zeigten innerhalb ihrer Gruppen keine signifikant voneinander abweichenden Werte, so daß auch von diesem Gesichtspunkt aus ihre Zusammenfassung gerechtfertigt schien. Dies gilt insbesondere auch für die Gruppe IV (Tabelle I); die Sequentialpräparate Kombiquens und Ovanon zeigten sowohl während der Follikel- als auch während der Lutealphase keinen Unterschied bezüglich ihres Hemmeffekt.

Die Ausgangswerte von LH und FSH waren im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Frauen, die Sequentialpräparate- oder Kombinationspräparate einnahmen, deutlich vermindert (t-Test nach Student, $p < 0,01$).

Im Gegensatz dazu sind die entsprechenden Ausgangswerte in Gruppe I und II (Minipillen und niedrig dosierte Kombinationspräparate) im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erniedrigt.

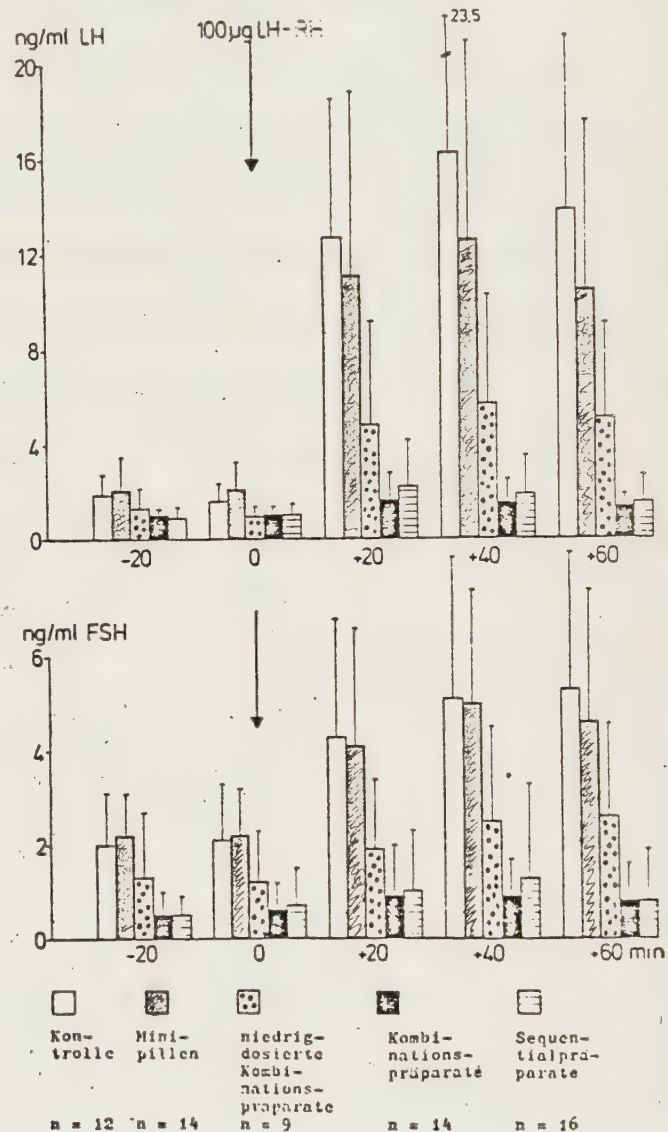
Die maximalen LH- und FSH-Werte in den Gruppen II, III, IV, nach der intravenösen Applikation von 100 µg LH-RH waren signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

Dieser Unterschied war signifikant für LH und FSH in allen 3

Gruppen ($p < 0,01$) mit Ausnahme von FSH in Gruppe II ($p < 0,05$). In der Gruppe der Frauen die Minipillen einnahmen waren die nach Stimulation gemessenen maximalen Werte etwas niedriger als die der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 3

Serum LH und FSH vor und nach intravenöser Gabe von 100 µg LH-RH bei Frauen im Normalzyklus (Kontrolle) und Probandinnen unter der Einnahme verschiedener hormonaler Kontrazeptiva. Die Säulen repräsentieren die Mittelwerte, die vertikalen Striche die Standardabweichung (SD).



5.3. Die Dauer der Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva

Für diese Untersuchung standen 12 Probandinnen zur Verfügung, die alle Kombinationspräparate eingenommen hatten (Gruppe III). Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde die graphische Darstellung gewählt, wobei die maximalen Werte von LH (o) und FSH (o) durch eine vertikale Linie verbunden wurden.

Abbildung 4 zeigt in den beiden ersten Säulen von links die Reaktion bei Frauen im Normalzyklus während der Follikelphase (FP) und Lutealphase (LP). In der anschließenden Säule ist zunächst die Reaktion unter der Wirkung der Kombinationspräparate zu sehen, gefolgt von den Säulen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Absetzen der Kombinationspräparate.

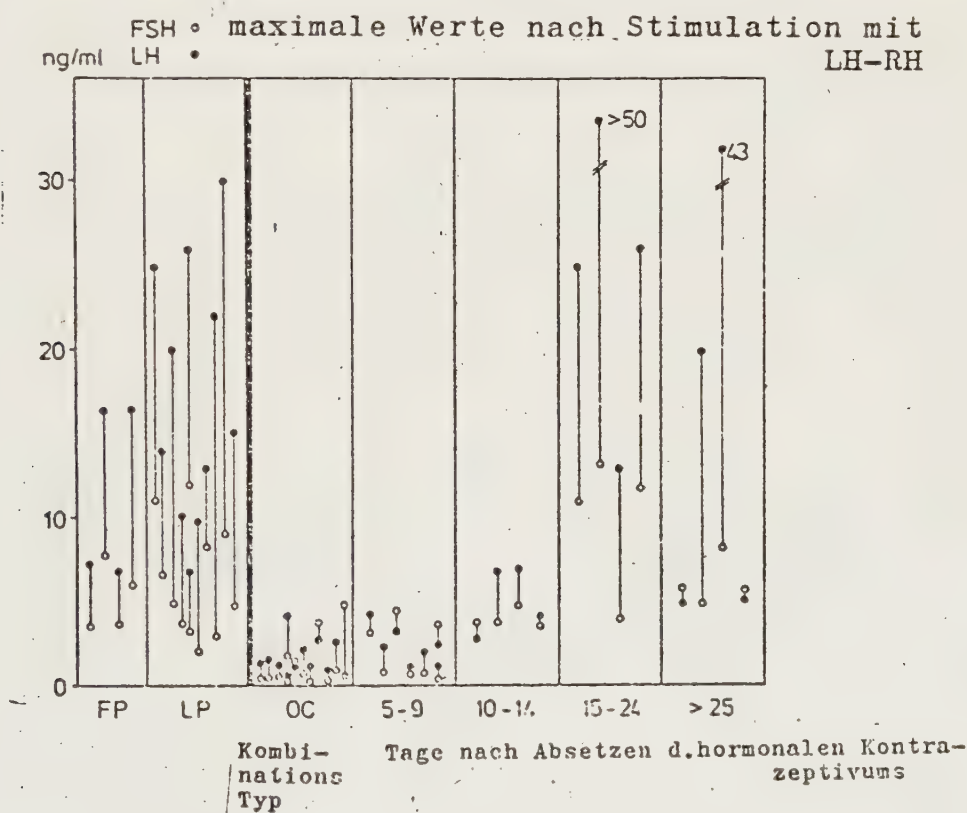


Abbildung 4

Reaktion auf LH-RH nach Absetzen der Kombinationspräparate (Gruppe III). Die maximalen LH-(o) und FSH-(o) Werte jeder Probandin nach Stimulation sind durch eine vertikale Linie verbunden.

Von Tag 5 bis 9 nach Absetzen des hormonalen Kontrazeptivums ist eine unveränderte Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens zu verzeichnen.

Zwischen Tag 10 bis 14 erreichen die FSH-Werte bereits den Normalbereich, während die LH-Werte noch unter denen der meisten Kontrollwerte liegen.

Nach Tag 14 wurden jedoch nur noch normale Testantworten gesehen.

5.4. Die Wirkung von höheren Dosen LH-RH

Da mit Recht eingewandt werden könnte, daß die bislang verwendeten Dosen LH-RH mit 100 μg /Test zu gering waren, um die Freisetzung, vielleicht auch die Synthese von Gonadotropinen zu bewirken, applizierten wir in 7 Fällen (Gruppe III und IV) 2 Stunden nach der ersten intravenösen Injektion weitere 500 μg intravenös.

Es kam hierbei wohl zu einem geringfügigen Anstieg des Serum LH und FSH, jedoch waren die Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten nicht signifikant (Abbildung 5).

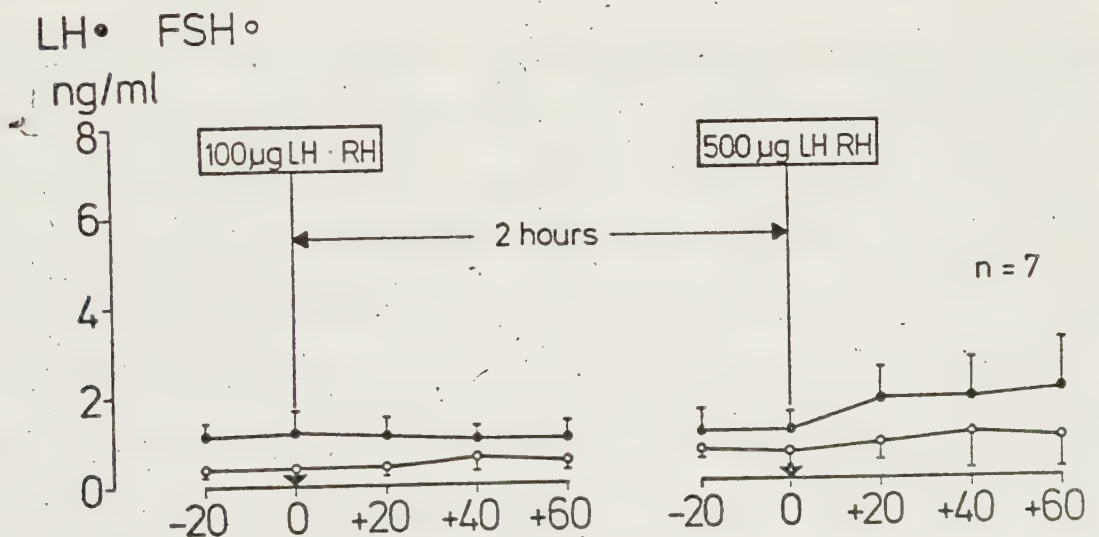


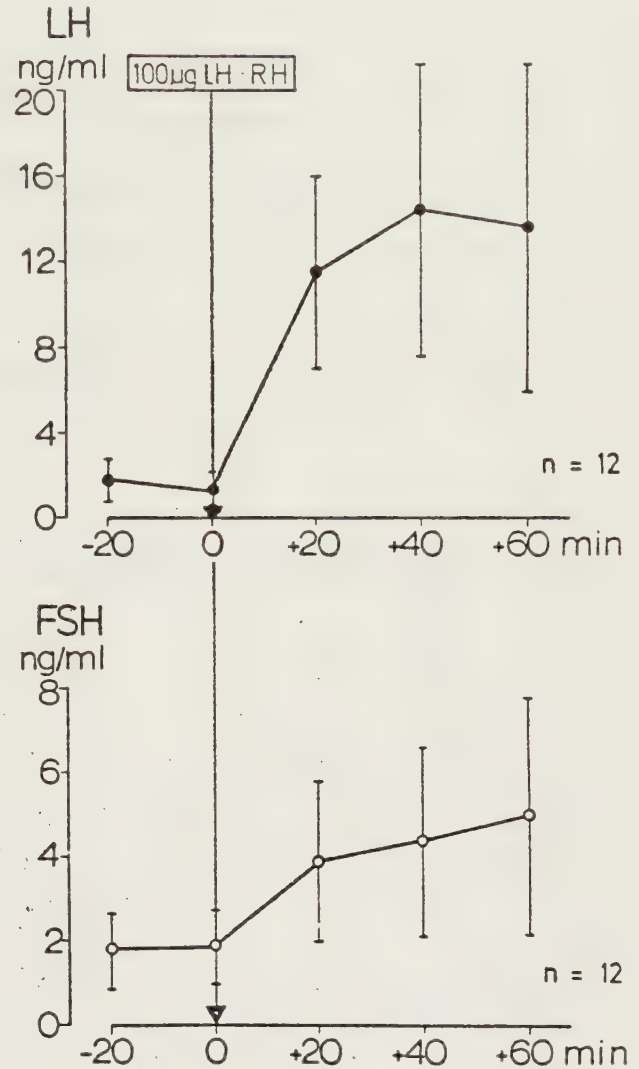
Abbildung 5

Wiederholte Stimulation der Gonadotropinfreisetzung mit 100 μg und 500 μg LH-RH.

Abbildung 6 zeigt hierzu vergleichsweise die Kontrollgruppe aus Abbildung 1.

Abbildung 6

Kontrollgruppe
während der
Lutealphase



Aus diesem Grunde gingen wir einen Schritt weiter und führten bei 12 Probandinnen (Gruppe III und IV), die auf die einmalige intravenöse Dosis von 100 µg LH-RH nicht reagiert hatten, eine 3-Stunden dauernde Infusion mit 500 µg im nächstfolgenden Zyklus durch. 90 Minuten nach Beginn der Infusion war ein hochsignifikanter Anstieg der LH- und FSH-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt war die Menge von 250 µg LH-RH verabreicht.

Nach diesem Zeitpunkt war ein kontinuierlicher Anstieg der

Werte bis auf ein Maximum von 6,0 ug/ml LH und 4,1 ug/ml FSH 210 Minuten nach Beginn der Infusion und 30 Minuten nach deren Wiederabsetzung zu verzeichnen.

Es wurde festgestellt, daß mit Hilfe dieser massiven Therapie ein Durchbrechen des Blocks zwar gelang, daß die erreichten Werte jedoch selbst 210 Minuten nach Beginn der Infusions-therapie noch niedriger lagen als die Mittelwerte bei den Frauen, bei denen der intravenöse Standardtest mit 100 ug LH-RH im Normalzyklus durchgeführt wurde. (Abbildung 7)

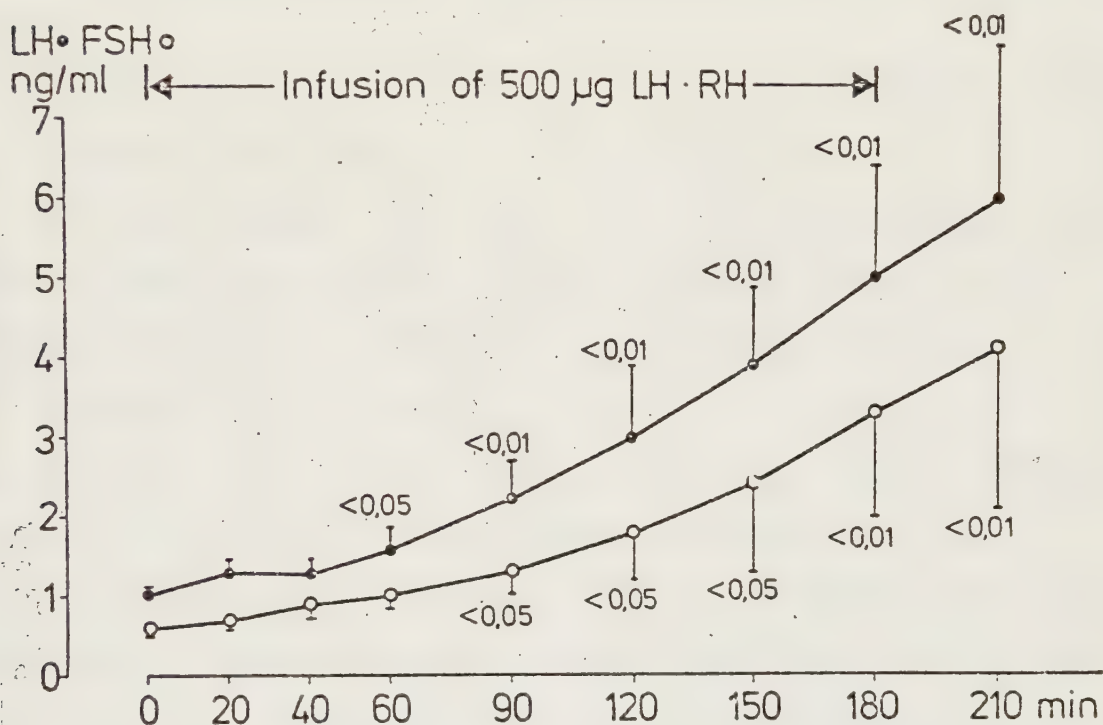


Abbildung 7

Wirkung einer intravenösen Infusion von 500 ug LH-RH in 500 ml Ringerlösung als Träger auf die LH- und FSH-Freisetzung bei Frauen, die zuvor bei der intravenösen Standardapplikation von 100 ug LH-RH keine Reaktion gezeigt hatten. Die Darstellung zeigt die Mittelwerte nebst der Abweichungen vom Mittelwert $\pm$ SD.

5.5. Östradiol-17 β -Bestimmungen im Normalzyklus und unter
Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva der Gruppen
I - IV.

Bei der zur Verfügung stehenden Methode liegt die Bestimmungsgrenze der Östrogenwerte bei 26 pg/ml.

Die Bestimmung der Östradiol-Plasmakonzentration erfolgte aus den Ausgangsseren zum Zeitpunkt -20 und 0 Minuten vor Testausführung.

Bei den Frauen, die in der frühen Follikelphase als Kontrolle dienten, schwankten die Östradiol-Werte zwischen 30 und 48 pg/ml.

Bei den Frauen, die in der Lutealphase als Kontrolle dienten, differierten die Werte von 30 bis 246 pg/ml.

In der Follikelphase der Frau ohne Steroid-Medikation scheint ein Zusammenhang zwischen Östradiolsekretion und LH- bzw. FSH-Freisetzung nach LH-RH Gabe zu bestehen (Nillius u. Mit. (7) und Yen u. Mit. (8)).

In der Lutealphase wäre neben dem endogenen Östrogenspiegel zusätzlich der Progesteronspiegel zu berücksichtigen.

Ohne dessen Berücksichtigung konnte keine signifikante Korrelation zwischen endogener Östradiolsekretion und den maximalen LH- bzw. FSH-Konzentrationen nach LH-RH-Applikation gesehen werden.

Bei den Frauen, die Minipillen (Gruppe I) einnahmen, differierten die gemessenen Östradiolwerte zwischen 26 pg/ml und 340 pg/ml. Hier kommt es auch bei niedriger Östradiol-Plasmakonzentration zu hohen LH- und FSH-Freisetzungen.

Bei den Gruppen II, III und IV oszillieren die gemessenen Plasma-Östradiolwerte überwiegend zwischen 26 pg/ml bis 36 pg/ml.

Nur in einem Fall wurde ein höherer Wert von 42 pg/ml gemessen. Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen, sowie zur Gruppe der Minipillen (Gruppe I), zeigten somit die Gruppen der Kombinationspräparate, der niedrigdosierten Kombinationspräparate und die der Sequentialpräparate niedrige Östradiolwerte bei ebenfalls niedrigen LH- und FSH-Werten nach Stimulation mit LH-RH.

DISKUSSION

Die Ergebnisse früherer Untersuchungen von Becker u. Mit. (4) und Robyn u. Mit. (5), die zeigten, daß unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva die Fähigkeit des Hypophysenvorderlappens, auf exogene LH-RH Zufuhr, LH und FSH freizusetzen, vermindert ist, konnten bestätigt werden.

Diese hypophysäre Blockierung war auch im 6- bis 7-tägigen einnahmefreien Intervall zu sehen. Auch nach Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva bleibt dieser Block zunächst bestehen. Mit einer normalen Reaktion ist etwa 2 Wochen nach Absetzen zu rechnen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß die erste spontane Menstruationsperiode nach Beendigung der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva mit 1 - 3 Wochen Verspätung eintritt.

Entsprechend ihrer differierenden Unterdrückung der normalen Reaktion des Hypophysenvorderlappens, auf LH-RH mit einer entsprechenden Freisetzung von LH und FSH zu reagieren, ist es möglich, hormonale Kontrazeptiva in 3 verschiedene Kategorien zu unterteilen. Die stärkste Unterdrückung zeigten Kombinationspräparate und Sequentialpräparate, die 50 ug Äthinylöstradiol oder mehr in Kombination mit relativ hohen Dosen Gestagen enthielten. Präparate mit dieser Zusammensetzung sind in den Gruppen III und IV zusammengefaßt (Tabelle I).

Der Grad der Unterdrückung der hypophysären Reaktion war signifikant geringer, wenn niedrig dosierte Kombinationspräparate (Gruppe II) angewandt wurden. Bei Frauen die Minipillen (Gruppe I) einnahmen konnte keinerlei signifikante Unterdrückung

des Hypophysenvorderlappens beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigen klar, daß es sich bei der durch hormonale Kontrazeptiva verursachten Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens im LH-RH Stimulationstest um ein dosisabhängiges Phänomen handelt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Van den Berg u. Mit. (9), konnte kein signifikanter Unterschied in der Testantwort während der ersten Phase unter Sequentialpräparaten (Kombiquens mit einem Gehalt von 100 ug Äthinylöstradiol und Ovanon mit 80 ug Mestranol) gesehen werden.

Van den Berg u. Mit. (9) fanden eine verminderte Reaktion des Hypophysenvorderlappens im LH-RH Test bei Frauen, die Kombinationspräparate einnahmen. Bei denen, die Sequentialpräparate anwendeten, fanden sie jedoch in der Östrogenphase einen erhöhten und verlängerten Gonadotropinanstieg.

Im Gegensatz hierzu sahen wir eine nahezu vollständige Unterdrückung der LH-RH induzierten Gonadotropinfreisetzung 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit täglich 7,5 mg eines konjugierten Östrogens.

Keye u. Mit. (10), sowie Gual u. Mit. (11) hatten gezeigt, daß Äthinylöstradiol in der Lage ist, die Reaktion des Hypophysenvorderlappens im LH-RH Test zu unterdrücken, und daß dieser unterdrückende Effekt durch gleichzeitige Gabe von Gestagen überwunden werden kann, (Gual u. Mit. 11).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Nillius und Wide (7), Yen u. Mit. (8), und Thomas u. Mit. (12), beobachteten wir eine stärkere Reaktion auf die exogene Zufuhr von LH-RH in der Lutealphase als in der mittleren Follikelphase des normalen Zyklus. Dies zeigt deutlich, daß während der Lutealphase ein

markanter Unterschied zwischen den Rückkopplungswirkungen des endogen produzierten Östrogens und Progesterons und den exogen, durch hormonale Kontrazeptiva zugeführten Hormonen besteht. So war die Unterdrückung der Gonadotropinfreisetzung auf exogen zugeführtes LH-RH durch die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva der Gruppen III und IV im Vergleich zur Kontrollgruppe hochsignifikant.

Es soll auch darauf hingewiesen werden, daß bei 2 Frauen die ein Kombinationspräparat mit einem Gehalt von 4 mg Megestrolacetat und 50 µg Äthinylöstradiol einnahmen und die nicht in die Auswertung einbezogen wurden, die erwartete Reaktion auf LH-RH ausblieb. Es bleibt späteren Studien vorbehalten zu klären, worauf diese differierende Wirkung zurück zu führen ist.

Zur Prüfung der Frage, ob die Hemmung der Reaktivität des Hypophysenvorderlappens durch Ovulations-Hemmer von der Dosis des LH-RH abhing, wurde das übliche Verfahren modifiziert. So wurde bei 7 Frauen, die Präparate der Gruppen III und IV einnahmen, nach einer erfolglosen Gabe von 100 µg LH-RH iterativ 2 Stunden später eine fünffach höhere Dosis verabreicht. Hierbei konnte jedoch ebenfalls kein signifikanter LH- oder FSH-Anstieg gesehen werden.

Die Infusion dieser Dosis (500 µg) über einen Zeitraum von 3 Stunden, führte jedoch nach 90 Minuten zu einem signifikanten Anstieg von LH. Möglicherweise beruht diese unterschiedliche Reaktion auf der kurzen Halbwertszeit von LH-RH (13).

Zwischen der Dauer der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums und dem Grad der Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens

konnte keine Beziehung gesehen werden.

So wurden bei einer Probandin LH-RH Teste während der Lutealphase des normalen Zyklus und im ersten Zyklus unter Einnahme von Kombiquens durchgeführt.

Während die Reaktion in der Lutealphase des unbehandelten Zyklus normal war, kam es schon im ersten Einnahmezyklus zu einer starken Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens.

Mit einer weiteren Zunahme der Unterdrückung mit zunehmender Einnahmedauer ist dann jedoch nicht mehr zu rechnen. Bei 11 Frauen, die Ovanon zwischen 1 und 72 Monaten einnahmen, und den Gruppen, die Kombinationspräparate (Gruppe II) zwischen 4 und 25 Monaten oder Minipillen (Gruppe I) zwischen 1 und 12 Monaten anwandten, konnte zwischen der Dauer der Einnahme des hormonalen Kontrazeptivums und dem Grad der Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens keine Beziehung hergestellt werden.

Aufgrund der von uns unter Behandlung mit niedrig dosierten Gestagenpräparaten im LH-RH Stimulationstest erhaltenen hypophysären Reaktion, können wir annehmen, daß minimale Dosen Gestagen nicht primär an der Hypophyse sondern am Hypothalamus angreifen. Zu gleichen Schlußfolgerungen kamen Dericks-Tan und Taubert (14) anhand von Prolactinbestimmungen im Serum während der Einnahme von Lynestrenol. Der Prolactinspiegel war signifikant erhöht, was vermutlich auf die Hemmung des Prolactin-Inhibiting-Factor, PIF, im Hypothalamus zurückzuführen ist.

Die unterschiedlich starke Hemmung der zentralen Zyklusregulation durch verschiedene Kontrazeptiva, Aktories u. Mit. (15), und unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse nicht nur dosisabhängig ist, sondern

daß die Angriffspunkte dosisabhängig variieren.

In niedriger Dosierung, wie bei Minipillen (Gruppe I), kommt es primär zu einer Beeinflussung des Hypothalamus, mit unveränderter Gonadotropinsekretion jedoch Ausfall des LH- und FSH-Gipfels, Aktories u. Mit. (15), und Steigerungen des Prolactin-Spiegels im Serum, während die Hypophyse trotz hypothalamischer Hemmung eine unbeeinflusste Reaktionsfähigkeit im LH-RH Test zeigt.

Bei einer höheren Steroidhormondosierung, wie bei Kombinationspräparaten und Sequentialpräparaten (Gruppe III und IV) wird auch die Gonadotropinbasisekretion erniedrigt, sowie die Stimulierbarkeit der Hypophyse durch LH-RH unterdrückt.

Für die Hypothese, daß der Hypophysenvorderlappen und der Hypothalamus auf hormonale Kontrazeptiva in unterschiedlicher Weise ansprechen, liegen erste tierexperimentelle Untersuchungen vor. So konnten Kuhl u. Mit. (16) nachweisen, daß die Aktivität des LH-RH abbauenden Enzyms L-Cystinarylamidase, bei chronischer Verabreichung von 1,0 mg Norethisteron und 50 ug Äthinylöstradiol pro Tag an intakte weibliche Ratten, in der Hypophyse in wesentlich stärkerem Ausmaß ansteigt als im Hypothalamus.

7. Zusammenfassung

In mehreren Untersuchungsreihen wurde während der Einnahme verschiedener hormonaler Kontrazeptiva die Reaktionsfähigkeit des Hypophysenvorderlappens gegenüber LH-RH geprüft.

Hierbei wurden die hormonalen Kontrazeptiva entsprechend ihrem Steroidhormongehalt in Gruppen zusammengefaßt und typisiert betrachtet (Tabelle I).

Bei der Untersuchung zweier verschiedener Sequentialpräparate in der Östrogenphase war in beiden Fällen im Vergleich zur Kontrollgruppe die Gonadotropinbasissekretion vermindert und die Gonadotropinfreisetzung im LH-RH Test unterdrückt. Die endogenen Östradiolspiegel bewegten sich ebenfalls auf niedrigem Niveau.

Beim direkten Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva, sowie im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Lutealphase, zeigte die Gruppe der Minipillen in ihrem Verhalten keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe; sowohl die Gonadotropinbasissekretion als auch die Testantwort auf LH-RH Gabe entsprachen der Norm; die gemessenen Östradiolwerte variierten denen der Kontrollgruppe vergleichbar,

zeigte die Gruppe der niedrigdosierten Kombinationspräparate im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant veränderte Gonadotropinbasissekretion; die maximalen LH- und FSH-Werte im LH-RH Test waren jedoch signifikant erniedrigt; die gemessenen Östradiolwerte bewegten sich ebenfalls auf nur niedrigem Niveau,

zeigten die Gruppen der Kombinationspräparate und Sequentialpräparate eine erniedrigte Basissekretion, unterdrückte Test-

antwort, sowie niedrige endogene Östradiolwerte.

Mit einer Fortdauer der Unterdrückung des Hypophysenvorderlappens nach Absetzen der hormonalen Kontrazeptiva ist zu rechnen, wobei die FSH-Werte nach 10 Tagen und die LH-Werte nach 14 Tagen im LH-RH Test Normwerte erreichten.

Bei einer Gruppe von Frauen, die Präparate der Gruppen III und IV einnahmen (Kombinationspräparate und Sequentialpräparate) und die im LH-RH Standardtest mit 100 ug LH-RH keine Reaktion gezeigt hatten, führte auch die iterative Gabe einer fünffach höheren Dosis LH-RH (500 ug) 2 Stunden später zu keinem signifikanten LH- oder FSH-Anstieg.

Auch die vereinzelte Verabreichung entsprechender intramuskulärer Gaben erbrachte keine anderen Ergebnisse.

Bei einer anderen Gruppe von Frauen, die ebenfalls auf die einmalige Testgabe von 100 ug LH-RH nicht reagiert hatte, wurde im folgenden Zyklus eine 3-Stunden Infusion mit 500 ug LH-RH verabreicht. 90 Minuten nach Beginn der Infusion war ein hochsignifikanter Anstieg der LH- und FSH-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten zu verzeichnen, wobei die maximalen Werte jedoch nicht an die heranreichten, die bei Frauen im Kontrollzyklus beim Standardtest gemessen wurden.

Zwischen der Dauer der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums und dem Grad der hypophysären Unterdrückung konnte kein Zusammenhang gesehen werden. Es kam bereits im ersten Zyklus unter hormonalen Kontrazeptiva zur signifikanten Unterdrückung.

Läßt man den Progesteronspiegel unberücksichtigt, so läßt sich in der Lutealphase der Frau zwischen endogenem Östradiolspiegel und den maximalen LH- und FSH-Konzentrationen nach LH-RH Applikation keine signifikante Korrelation herstellen.

Herrn Prof. Dr. H.-D. Taubert danke ich für die Überlassung
des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit.

Meine akademischen Lehrer

Prof. Dr. Abraham	Klin. Chemie
Prof. Dr. Antoni	Physiologie
Prof. Dr. Ball	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Balzer	Pharmakologie
Prof. Dr. Bochnik	Psychiatrie
Prof. Dr. Breddin	Innere Medizin
Prof. Dr. Brettel	Rechtsmedizin
Prof. Dr. Deppe	Med. Soziologie
Prof. Dr. Doden	Augenheilkunde
Prof. Dr. Erb	Innere Medizin
Prof. Dr. Förster	Biochemie
Prof. Dr. Frenkel	Zahnheilkunde
Prof. Dr. Fromm	Neurochirurgie
Prof. Dr. Fülgraff	Pharmakologie
Prof. Dr. Gebauer	Innere Medizin
Prof. Dr. Gerchow	Rechtsmedizin
Prof. Dr. Grobecker	Pharmakologie
Prof. Dr. Groß	Chirurgie
Prof. Dr. Halberstadt	Gynäkologie
Prof. Dr. Harbauer	Kinderpsychiatrie
Prof. Dr. Heipertz	Orthopädie
Prof. Dr. Hövels	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Hübner	Pathologie
Prof. Dr. Kahle	Neurologie
Prof. Dr. Kaltenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. Knothe	Bakteriologie
Prof. Dr. Kollath	Med. Strahlenkunde

Prof. Dr. Kornhuber	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Kuhn	Anatomie
Prof. Dr. Lapp	Pathologie
Prof. Dr. Leiber	Kinderheilkunde
Prof. Dr. Leonhardi	Dermatologie
Prof. Dr. Mann	Geschichte d. Medizin
Prof. Dr. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. May	Bakteriologie
Prof. Dr. Meier-Sydow	Innere Medizin
Prof. Dr. Mentzos	Psychiatrie
Prof. Dr. Mondorf	Innere Medizin
Prof. Dr. Müller	Anatomie
Prof. Dr. Nasemann	Dermatologie
Prof. Dr. Oelschläger	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Palm	Pharmakologie
Prof. Dr. Pirlet	Physik.-Diätetische Therapie
Prof. Dr. Retiene	Innere Medizin
Prof. Dr. Ring	Biochemie
Prof. Dr. Ristow	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Prof. Dr. Röckemann	Physiologie
Prof. Dr. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. Satter	Chirurgie
Prof. Dr. Schmidt	Anatomie
Prof. Dr. Schmidt-Matthiesen	Gynäkologie
Prof. Dr. Schneider	Anatomie
Prof. Dr. Schneider	Pharmakognosie
Prof. Dr. Schöffling	Innere Medizin
Prof. Dr. Schoeppe	Nephrologie
Prof. Dr. Schubert	Innere Medizin
Prof. Dr. Schubert	Hygiene

Prof. Dr. Siede	Innere Medizin
Prof. Dr. Siedentopf	Gynäkologie
Prof. Dr. Stark	Anatomie
Prof. Dr. Stelzner	Chirurgie
Prof. Dr. Stille	Innere Medizin
Prof. Dr. Taubert	Gynäkolog. Endokrinologie
Prof. Dr. Thoma	Galenische Pharmazie
Prof. Dr. Vonderschmitt	Anaesthesiologie
Prof. Dr. Wacker	Biochemie
Prof. Dr. Wanke	Psychiatrie
Prof. Dr. Weiße	Kinderheilkunde

8. Literaturverzeichnis:

1. Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R., Bowers, C.Y. and Diaz-Infante, A.J.: Stimulation of LH release in men and women by LH-releasing hormone purified from porcine hypothalami. J.Clin.Endocr. 29, 1046 (1969).
2. Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R., Bowers, C.A. and Gomez-Perez, F.: Administration of LH-releasing hormone to selected subjects. Am. J. Obstet. Gyn. 108, 177 (1970).
3. Thomas, K., Donnez, J. and Ferin, J.: LH and FSH releasing potency of the synthetic decapeptide p-Gly... in human beings. Contraception 6, 55 (1972).
4. Becker, H., Kleißl, H.P., Reuter, A. and Franchimont, P.: Die Beeinflußbarkeit der Gonadotropinabsonderung durch den synthetisierten LH-Releasing-Faktor unter der Medikation eines Ovulationsblockers. Klin.Wochenschr. 51, 759 (1973).
5. Robyn, C., Schöndorf, H., Jürgensen, O., Dericks-Tan, J.S.E. and Taubert, H.-D.: Oral contraception can decrease the pituitary capacity to release gonadotrophins in response to syn. LH-RH. Arch. Gynäkol. 216, 73 (1974).
6. Haller, J. and König, A.: Hormonausscheidungen unter und nach Langzeitbehandlung mit ovulationshemmenden Östrogen-Gestagen-Kombination. Arch.Gynäkol. 202, 242 (1965).

7. Nillius, S.J. and Wide, L.: Variation in LH and FSH response to LH-releasing hormone during the menstrual cycle. J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commenw. 79, 865 (1972).
8. Yen, S.S.C., Van den Berg, G., Rebar, R. and Ehara, Y.: Variation of pituitary responsiveness to synthetic LRF during different phases of the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Metab. 35, 931 (1972).
9. Van den Berg, G., De Vane, G. and Yen, S.S.C.: Effects of exogenous estrogen and progestin on pituitary responsiveness to synthetic luteinizing-hormone-releasing hormone. J. Clin. Investigation 53, 1750 (1974).
10. Keye, W.R. and Jaffe, R.B.: Modulation of pituitary gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone by estradiol. J. Clin. Endocr. Metab. 38, 805 (1974).
11. Gual, C., Scaglia, J.E., Midgley, R.A., Alcocer, J., Echeverria-Rivas, Y. and Lichtenberg, R.: Regulatory effects of steroids on the pituitary response to LH-RH. J. Steroid Biochem. 6, 1067 (1975).
12. Thomas, K., Cardon, M., Donnez, J. and Ferin, J.: Changes in hypophyseal responsiveness to synthetic LH-RH during the normal menstrual cycle in women. Contraception 7, 289 (1973).

13. Redding, T.W., Kastin, A.J., Gonzales-Barcena, D., Coy, D.H., Coy, E.J., Schalch, D.S. and Schally, A.V.: The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone in man. J. Clin. Endocr. 37, 626, (1973).
14. Dericks-Tan, J.S.E. und Taubert, H.-D.: Persönliche Mitteilung, Sept. 1975 (Ref. im Prolakin Workshop)
15. Aktories, K., Krög, W., Dericks-Tan, J.S.E., Jürgensen, O., Taubert, H.-D.: Die Beeinflussung des Ovarialzyklus durch verschiedene Typen hormonaler Kontrazeptiva. Geburtsh. Frauenheilk. 36 (1976)
16. Kuhl, H. und Taubert, H.-D.: Inactivation of Luteinizing Hormone Releasing Hormone by Rat Hypothalamic L-Cystine Arylamidase. Acta endocrin. (KbH.) 78, 634 (1975).

L e b e n s l a u f

Am 14.3.1948 wurde ich als Sohn von Alfred und Maria Krög, geb. Misamer, in Bad Kreuznach geboren.

Die Volksschule besuchte ich von Ostern 1954 bis Ostern 1960 in Bad Kreuznach-Planig. Von Ostern 1960 bis Herbst 1966 besuchte ich das Aufbaugymnasium Marienhöhe in Darmstadt. Nach Ablegen des Abiturs begann ich im Oktober 1966 als Apothekerpraktikant in der Waldhof-Apotheke in Mannheim. Nach Ablegen des pharmazeutischen Vorexamens in Karlsruhe setzte ich das Pharmaziestudium ab Oktober 1968 in Frankfurt/Main fort. Das Pharmazeutische Staatsexamen legte ich bis Oktober 1971 ab, die Approbation als Apotheker erhielt ich noch im gleichen Jahr.

Das Studium der Medizin nahm ich im April 1971 ebenfalls in Frankfurt/Main auf. Gemäß der alten Approbationsordnung legte ich im März 1973 das Vorphysikum und Physikum ab, das Medizinische Staatsexamen bis 1. Juli 1976.

Zusätzlich begann ich ab Mai 1974 unter Anleitung von Professor H.-D. Taubert, Leiter der gyn. endokrinologischen Abteilung der Johann Wolfgang Goethe-Universität, mit wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiet.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt tätig.

Walter Krög

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Die durch verschiedene Typen hormonaler Kontrazeptiva dosisabhängig veränderte Reaktion des Hypophysenvorderlappens LH und FSH auf Stimulation mit LH-RH freizusetzen" im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main, unter Leitung von Prof. Dr. H.-D. Taubert, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan

CONTRACEPTION AUG. 1976 VOL. 14 NO. 2

veröffentlicht.

Bad Kreuznach, den 15.5.1978

